

Aus der Pathologischen Anstalt der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet

Über das
experimentelle Magengeschwür beim
Meerschweinchen und seine
Behandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

RENÉE HELLER

von Werthenstein (Luzern)

Buchdruckerei Kreis & Co. Basel

1948

Aus der Pathologischen Anstalt der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet

Über das
experimentelle Magengeschwür beim
Meerschweinchen und seine
Behandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

RENÉE HELLER

von Werthenstein (Luzern)

Buchdruckerei Kreis & Co. Basel

1948

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. F. Roulet.

Tag der Promotion 20. Juni 1947.



Die Untersuchungen wurden uns durch das Entgegenkommen der Firma
ROBAPHARM A. G., BASEL ermöglicht. wofür an dieser Stelle der Firma
bester Dank ausgesprochen wird.

Einleitung

Vorliegende Arbeit berichtet über Versuche zur Erzeugung und nachfolgender Heilung peptischer Magengeschwüre beim Meerschweinchen.

Der Möglichkeiten, experimentell Magenulcera zu erzeugen, sind viele. Es handelt sich dabei vorwiegend um akute peptische Veränderungen, seltener um chronische.

Entsprechend den drei Haupttheorien über die Ulcusgenese lassen sich die in der Literatur beschriebenen Experimente in drei Hauptgruppen teilen:

1. Experimente zum Nachweis der peptischen Theorie
2. » » » » Gefäßstheorie
3. » » » » neurogenen Theorie

Von den Arbeiten zum Beweis der peptischen Theorie seien die alten Versuche von *Cl. Bernard*, von *Matthes* und von *Langenskiöld*, sowie die neueren von *Penkert* erwähnt, die die verdauende Wirkung des Magensafts auf lebendes Gewebe nachweisen. Ferner sind durch Scheinfütterung (*Silbermann*, *Büchner* und *Schneider*) oder durch Eingiessung von verdünnter Salzsäure in den Magen von Versuchstieren (*Gottschlich*, *Overgaard*) Geschwüre hervorgerufen worden.

Die Vertreter der Gefäßstheorie legen der Ulcusentstehung Zirkulationsstörungen zugrunde. Sie suchen deshalb in ihren Experimenten die Blutversorgung der Magenschleimhaut zu beeinträchtigen durch Verschluss der zuführenden Arterien, sei es durch Unterbindung, sei es durch künstliche Thrombosen (*Honda* und andere).

Die neurogene Theorie schliesslich findet ihre Beweise darin, dass durch experimentelle Eingriffe oder durch pharmakologische Reizung des zentralen oder vegetativen Nervensystems akute und chronische Geschwüre verursacht wurden (*Hoff* und *Schrenan*, von *Preuschen*, *Donati*, *Ophüls*, *Nicolaysen*, *Beagell* und *Ivy*, *Gundelfinger* und andere [zitiert bei *Merkel*]). Die Wirkung dieser Eingriffe am Magen selbst wird von den einen Autoren auch wieder nach der peptischen, von den andern nach der Gefäßstheorie gedeutet, indem die einen auf die vermehrte Magensaftabsonderung, andere auf die Abklemmung der Gefässe durch Spasmen in der glatten Muskulatur hinweisen.

Die Entzündungstheorie spielt in der experimentellen Ulcusforschung eine sehr geringe Rolle. Wohl werden stets auch Entzündungserscheinungen beschrieben, doch sind diese durchwegs sekundärer Natur.

Immer wieder begegnet uns in der Literatur das bei Laboratoriumstieren durch Histamin-Vergiftung hervorgerufene Magengeschwür. Hinsichtlich seiner Deutung nimmt es eine Zwischenstellung unter den erwähnten Theorien ein. Wir wissen, dass die Wirkung des Histamins im Bereich des Magens eine komplexe ist; wir wissen ferner, dass sie nicht bei allen Tieren und nicht zu allen Zeiten dieselbe ist.

Histamin greift einerseits direkt an der Drüsenzelle an und regt sie zur Sekretion an (*Dale, Suda*). *Babkin* findet diese Wirkung bei den meisten untersuchten Tierarten, während andere Autoren insbesondere bei verschiedenen Laboratoriumstieren einen Anstieg der Acidität oder der Pepsinwerte bestreiten.

Ferner kommt es bei den meisten Tierarten nach der Histamininjektion zu einer Senkung des Blutdrucks infolge Erweiterung der peripheren Arteriolen sowie der Arteriolen des Splanchnicusgebietes unter gleichzeitiger Verengung im kleinen Kreislauf. Im Gegensatz dazu verengern sich bei den Nagern die Arteriolen des Splanchnicusgebietes (*Dale, Laidlow*), somit auch des Magens.

Schliesslich muss noch die toxische Wirkung des Histamins erwähnt werden, die sich besonders in einer Durchlässigkeitserhöhung der Kapillarwände zeigt und zu Oedem und Diapedesisblutungen führt.

Büchner, Siebert und *Malloy* haben mittels Histamin Erosionen und akute Ulcera am Rattenmagen erzeugt und machen dafür in erster Linie die Magensaftwirkung des Histamins verantwortlich. Die Gefässwirkung wird dabei vernachlässigt, da die verabreichten Histamindosen zu klein seien, um Gefässveränderungen hervorzurufen. *Bürkle de la Camp* und *Imperatori* bestätigen diese Befunde für die Ratten, *Matsueda* für Kaninchen, Hunde und Meerschweinchen.

Eppinger und *Leuchtenberger* erzielten bei Hunden mit Histamin Magengeschwüre. Es fiel ihnen dabei besonders das Schleimhautoedem bei Hyperaemie und Stase der Schleimhautkapillaren auf. Das Hauptgewicht wird hier auf die toxische und die Gefässwirkung des Histamins gelegt.

Später hat *Merkel* eine Arbeit publiziert, in der er über experimentelle Erzeugung akuter und chronischer peptischer Magenschleimhautveränderungen durch Histamin bei Meerschweinchen berichtet. Seine Versuche gliedern sich in akute und chronische. Bei den akuten verfolgte er durch direkte Beobachtung am vorgelagerten Magen die Veränderungen in der Magenwand nach subcutaner Histaminverabreichung. Er beobachtete vor allem Zirkulationsstörungen und beschreibt von Hyperaemie und Oedem über Rubrostase und Thrombose alle Übergänge bis zur Ausbildung haemorrhagischer Infarkte. In den chronischen Versuchen behandelte er Meerschweinchen über längere Zeit mit Histamin und konnte dabei die ganze Entwicklungsreihe von der ersten Zirkulationsstörung bis zur Ausbildung des typischen chronischen Magengeschwüres verfolgen. *Merkel* lehnt die primäre peptische Genese des Histaminulcus ab und legt das Hauptgewicht auf die Gefässwirkung des Histamins. Der Magensaft spielt nach seiner Ansicht eine sekundäre Rolle, indem erst das durch die Zirkulationsstörung in seiner Vitalität geschädigte Gewebe der verdauenden Wirkung des Magensaftes verfällt.

Es war nun von Interesse, zu untersuchen, ob experimentelle Magengeschwüre einer Therapie zugänglich sind oder mit anderen Worten, ob die Wirkung eines Ulcus-Heilmittels an einem experimentellen Magengeschwür erprobt werden kann. Zu diesem Zweck muss ein experimentell erzeugtes Ulcus folgende Bedingungen erfüllen:

1. Es dürfen keine Spontanheilungen auftreten.
2. Das experimentelle Ulcus muss dem menschlichen möglichst entsprechen.
3. Der Ulcusreiz soll immer wieder erneuert werden können.
4. Die Methode muss relativ einfach und an grösserer Zahl von Tieren durchführbar sein.

Aus der Arbeit von *Merkel* geht hervor, dass diese Bedingungen für das Histaminulcus weitgehend erfüllt sind, und so hat *Roulet* 1945 eine vorläufige Mitteilung publiziert, nach der er die Versuche von *Merkel* nachgeprüft und bestätigt hat, darüber hinaus aber die erzielten Ulcera einer Therapie zugänglich fand. Er nahm die Behandlung vor mit «Robuden» (Extrakt aus Muscularis und Mucosa des Magens und des Dünndarms).

In vorliegender Arbeit werden diese Versuche in grösserer Zahl wiederholt und nachgeprüft, wobei auch hier als Vergleichsmaterial in erster Linie die Arbeit von *Merkel* dient.

Aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von *Crane*, *Lindsay* und *Dailey* geht hervor, dass auch von diesen Autoren das Histaminulcus zu therapeutischen Versuchen an Meerschweinchen benützt wurde. Sie nahmen die Behandlung vor mit «Benadryl», das beim Menschen die Acidität des Magensaftes herabsetzt, konnten jedoch damit die Ulcusentstehung nicht beeinflussen.

Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen von ca. 300—500 g Körpergewicht verwendet. Jedes Tier erhielt täglich 0,2—0,4 mg pro 100 g Körpergewicht Histamin subcutan. Nach 4—6 Wochen wurden die Tiere laparotomiert und der Magen auf allfällige Schwielenbildung in der Serosa, die auf Veränderungen in der Magenwand hindeuten, untersucht. Von den positiven Tieren wurde die Hälfte mit «Robuden» behandelt (subcutan und per os), wobei Histamin als Ulcusreiz weiter verabfolgt wurde, während die andere Hälfte als Kontrollgruppe nur Histamin erhielt. Nach zehn bis zwanzig Tagen wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und die Magenveränderungen histologisch untersucht. Konnten die bei der Operation festgestellten Schwielenbildungen nicht mehr nachgewiesen werden, so wurden die entsprechenden Stellen in Stufen geschnitten, um allfällige kleine Narbenbildungen aufzuspüren.

Allgemeines Verhalten der Tiere gegen Histamin

Die Tiere wurden meist morgens nüchtern mit Histamin behandelt, im Gegensatz zu *Merkel*, der das Histamin nie nüchtern verabreichte. Wir machten jedoch die Erfahrung, dass die Tiere während der Verdauung leichter einem Schock zum Opfer fallen. In einer Versuchsreihe von 50 Tieren injizierten wir Histamin erst einige Stunden nach der Fütterung, erhielten aber im allgemeinen weniger Geschwüre. 10—15 Minuten nach der Injektion trat bei den meisten Tieren eine leichte Vertiefung der Atmung ein, die sich bis zu schwersten Dyspnoe steigern konnte. Es fiel auf, dass bei gleicher Dosierung die weissen Tiere im allgemeinen viel stärker von Atemnot befallen waren als die farbigen. Auch Wettereinflüsse machten sich geltend, indem zu gewissen Zeiten bei fast allen Tieren die Atmung bedeutend erschwert, der Allgemeinzustand stark herabgesetzt und die Schockgefahr erhöht war. Ziemlich viele Tiere verloren wir im Schock, der meist wenige Minuten nach der Injektion auftrat. Auch dies schien stark klimatischen Einflüssen zu unterliegen.

Es gelang jedoch in sehr vielen Fällen nach Auftreten eines Histaminschocks durch subcutane Injektion eines der neueren Antihistaminkörper, «Antergan», den Schock zu kupieren und die Tiere konnten sich innert weniger Minuten wieder völlig erholen. Die Ulcusentstehung schien dadurch in keiner Weise beeinträchtigt zu werden. Nun ist in neuester Zeit von *Vallery-Radot*, *Halpern* und *Martin* eine Arbeit erschienen, in der gezeigt wird, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Histamin und Antihistaminsubstanzen beim Meerschweinchen Geschwüre hervorgerufen werden, und zwar sollen dabei alle Histaminwirkungen ausser der Förderung der Magensaftabsonderung ausgeschaltet werden.

Die Empfindlichkeit gegen Histamin scheint aber auch jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen zu sein. So trat während den Sommermonaten sehr viel seltener Schock auf als im Frühjahr oder im Winter.

In der Literatur ist mehrfach auf diese Erscheinungen hingewiesen worden. So fanden auch *Büchner*, *Siebert* und *Malloy* in der Histaminempfindlichkeit der Ratten starke jahreszeitliche Schwankungen.

Die makroskopischen Befunde

Das Vorliegen eines Ulcus wurde bei der Laparatomie aus Serosaschwielen in der Magenwand diagnostiziert. Es handelte sich dabei meist um stecknadelkopf- bis gerstenkorn-grosse, seltener bis linsengrosse, knötchenförmige Verdickungen, in deren Umgebung die Magenwand leicht eingezogen war. Später konnten bei der Sektion die Knötchen an entsprechender Stelle meist noch nachgewiesen werden, meist unverändert, hie und da verkleinert, selten vergrössert. In einigen Fällen war die Serosa nach 2—3

Wochen wieder völlig intakt. Den Schwielen entsprachen auf der Innenseite kleine rundliche Defekte mit wulstigem, oft überhängendem Schleimhautrand. Es konnte aber die Schleimhaut im Bereich der Serosaknötchen makroskopisch intakt sein, und nur im histologischen Bild konnten noch Schleimhautveränderungen gefunden werden. Daneben fanden sich in sehr vielen Fällen ausgedehnte oberflächliche Defekte, meist unregelmässig begrenzt, oft stern- oder strichförmig.

Merkel erhielt in seinen Versuchen mit Histamin 93 % positive Befunde. Wir erzielten nur eine Ausbeute von 64 %. In diese 64 % ist jegliche Art von peptischen Schleimhautveränderungen miteinbezogen von der frischen Erosion bis zum penetrierenden, chronischen Ulcus. Insgesamt hatten wir 126 Tiere im Versuch. Von den 81 positiven Fällen zeigten 8 typische chronische Veränderungen. In 40 Fällen fanden wir frischere, teilweise auch sehr tiefe Ulcera, die restlichen 33 wiesen oberflächliche Epitheldefekte im Sinne der Erosion auf.

In der Lokalisation ergaben sich bestimmte Gesetzmässigkeiten, wie sie auch *Merkel* schon festgestellt hat. Die Erosionen fanden sich über den ganzen Magen verteilt, jedoch nie im Bereich der kleinen Kurvatur und nur selten im Antrum. Die Ulcera lagen in den meisten Fällen in der Mittellinie zwischen grosser und kleiner Kurvatur, sowohl im Fundus, wie im Corpus und zwar meist neben den Ästen der Aa. gastroepiploicae. Wir haben Fälle beobachtet, in denen drei bis fünf Geschwüre hintereinander neben je einem Gefäss lagen. Möglicherweise ist gerade dieses Gebiet arm an arteriellen Anastomosen.

In vielen Fällen fanden sich die Geschwüre an der grossen Kurvatur oder in unmittelbarer Nähe derselben. Sehr selten lagen sie in Pylorusnähe, während das Gebiet der kleinen Kurvatur immer intakt blieb. Hinsichtlich ihrer Lage weichen also die Histamingeschwüre vom menschlichen Magenulcus beträchtlich ab.

Die histologischen Befunde

Die histologischen Befunde decken sich nicht ausschliesslich mit denen *Merkels*. Jedoch liessen sich auch in unseren Versuchen die einzelnen Stadien der peptischen Schleimhautveränderungen von den ersten oberflächlichen Nekrosen bis zum chronischen callösen Ulcus verfolgen. Darüber hinaus konnten wir in unserem Material sehr oft den Übergang in ein Reparationsstadium bis zu vollständiger Heilung beobachten.

a) Allgemeine Veränderungen in der Magenwand

In vielen Fällen fiel vor allem ein oft sehr starkes Schleimhautoedem auf, besonders im Bereich der Leistenspitzen. Vereinzelt trat schweres Oedem

der Submucosa auf. Besonders ausgeprägt waren die Oedeme bei Tieren, die im Schock zugrunde gegangen waren. Fast immer fand sich eine starke Hyperaemie der Schleimhaut bei maximaler Erweiterung der Capillaren, während die Arteriolen der Submucosa oft verengt waren und gelegentlich Intimaproliferationen und Verquellung oder Vakuolisierung der Media zeigten.

Die erwähnten Veränderungen konnten beobachtet werden, auch wenn es zu keinen eigentlichen Epitheldefekten gekommen war. Sie sind wohl allein auf die Gefässwirkung des Histamins zurückzuführen, während die Ulcusentstehung auf die Mitwirkung des Magensafts angewiesen ist. Dies hat *Merkel* auch durch Versuche bewiesen, in denen er bei Meerschweinchen den vorgelagerten Magen mit alkalischer Kochsalzlösung auffüllte, die Tiere gleich wie bei den akuten Versuchen mit einer hohen Dosis Histamin behandelte und ausser Schleimhautödem und Hyperaemie keinerlei Magenveränderungen feststellen konnte.

Therapeutisch liessen sich diese Veränderungen nicht beeinflussen. Die behandelten Tiere verhielten sich hierin genau gleich wie die unbehandelten.

b). Die Erosionen

In 33 Fällen traten nur Erosionen auf. Sie fanden sich jedoch mehr oder weniger ausgedehnt auch häufig zusammen mit akuten oder chronischen Ulcera. Sie konnten im Bereich des ganzen Magens auftreten, unterscheiden sich also hinsichtlich ihrer Lokalisation deutlich von den Ulcera. In Bezug auf ihre Entstehung vergegenwärtigen wir uns am besten noch einmal die Histaminwirkung im Bereich der Magenschleimhaut. Beim Meerschweinchen kommt es zu einem Arteriolenkrampf und einer maximalen Capillarerweiterung. Dazu tritt die toxische Wirkung des Histamins die zu einer Mediaverquellung der Arteriolen und zu einer Wandschädigung und Durchlässigkeitserhöhung der Capillaren führt. Die Folge davon ist das charakteristische Oedem, gelegentlich waren kleine Blutungen in der Schleimhaut feststellbar. Die in ihrer Vitalität geschädigte Schleimhaut verfällt nun leicht der verdauenden Wirkung des Magensaftes. *Merkel* sieht die ersten umschriebenen Schleimhautveränderungen in anaemischen oder haemorrhagischen Infarktbildungen. Durch unser Material lässt sich dies nicht bestätigen.

Die oberflächlichen Defektbildungen zeigten sich in zwei Formen. Bei der einen fällt das im Bereich der Leistenspitzen besonders starke Oedem auf. Es stösst sich zunächst an umschriebener Stelle das Deckepithel ab, dann lösen sich die oberflächlichen Schleimhautepithelien aus dem Zellverband, wobei das Interstitium noch länger erhalten bleibt (Aushülsung). Nach und nach sintert es samt den an der Schleimhautbasis noch erhaltenen

Epithelien zusammen, die Kerne werden pyknotisch und der Schleimhautrest verfällt schliesslich der Nekrose. Die andere Form erinnert an das Bild eines anaemischen Infarktes, es konnte aber nie eine Thrombose oder sonst ein Gefässverschluss nachgewiesen werden. Es handelt sich oft um kleinere, keilförmige Herde in den Faltentiefen, sind aber nicht an diese gebunden. Die Epithelien verquellen, die Kerne werden nicht mehr darstellbar, das Plasma färbt sich stark mit Eosin an. Die Schleimhaut bleibt zunächst noch in ihrer ursprünglichen Dicke erhalten, ihre Struktur ist noch längere Zeit schattenhaft erkennbar. Schliesslich sintert sie in groben Schollen zusammen. Die Muscularis mucosae bleibt in diesen Fällen intakt, erscheint hie und da etwas aufgelockert und gequollen und wird oft von Rundzellen oder polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt. Die nekrotischen Massen stossen sich nach und nach ab, gelegentlich werden sie durch einen Leukozytenwall demarkiert.

Ist auf diese Weise der Grund gereinigt, so wandert ein zellreiches Bindegewebe, das teilweise auch die Muscularis mucosae durchsetzen kann, ein, und vom Rande her wird der Defekt epithelialisiert. Es kann auch bei der Erosion eine Serosabeteiligung stattfinden, indem dieselbe bindegewebig reagiert, und somit bei der Laparatomie das Vorliegen eines Ulcus vortäuschen kann. In vielen Fällen war nämlich später bei der Sektion von den bei der Operation festgestellten Knötchen nichts mehr zu sehen, ebenso schien die Schleimhautseite intakt. Auf Stufenschnitten durch diese Magenpartien konnten jedoch in den meisten Fällen an entsprechender Stelle noch Schleimhautveränderungen festgestellt werden. Die Schleimhaut war niedrig, die einzelnen Drüsenschläuche kurz und plump, unregelmässig angeordnet, von einem undifferenzierten Epithel ausgekleidet und teilweise cystisch erweitert. Oft wiesen überhaupt nur noch einzelne Cystenbildungen, das Fehlen der Belegzellen in sonst richtig zusammengesetzter Schleimhaut oder vereinzelte, mit Blutfarbstoff beladene Wanderzellen auf einen früheren Defekt hin. Die Muscularis mucosae ist intakt oder höchstens durch einige Bindegewebsfasern etwas verbreitert. Die Serosa zeigt oft noch leichte, schwielige Umwandlung.

Diese oberflächlichen Defekte waren oft sehr ausgedehnt. Wir fanden in allen Versuchsstadien frische, gereinigte und geheilte Erosionen, nicht nur nebeneinander, sondern auch in Fällen, wo frischere oder chronische Ulcera vorhanden waren. Diese frischen Erosionen stellen sich schon in den ersten Tagen der Histaminbehandlung ein und können ohne weiteres ausheilen. Aber auch nach einer längeren Versuchsdauer, also z. B. in einer Zeit von 8—10 Wochen nach Versuchsbeginn, treten sie auf, neben einem schon chronischen Geschwür. Diese Tatsache erschwert die Beurteilung des therapeutischen Effektes eines Medikamentes. Es ist das Auftreten der frischen Erosionen sehr wahrscheinlich eine Folge der gewählten Histamindosierung; weitere Versuche sollten diese Frage noch aufklären.

c) Die Geschwüre

Ob aus Erosionen Geschwüre entstehen können, oder ob ein Ulcus an das Vorausgehen einer Erosion gebunden ist, ist viel diskutiert worden. *Honda* besteht darauf, dass ein Ulcus primär als solches und nicht aus einer Erosion entsteht. Er macht dafür Zirkulationsstörungen in den Arteriolen der Submucosa verantwortlich. Wir hätten somit in unserem Material Wandveränderungen feststellen müssen, die die Schleimhaut samt tieferen Wandschichten gleichzeitig befallen hätten, z. B. entsprechend den Bildern, die *Merkel* veröffentlicht hat, wo haemorrhagische Infarzierung der ganzen Magenwand gezeigt wird. Dies war jedoch nicht der Fall, sondern man gewann vielmehr den Eindruck, dass es auf Grund von Erosionen zu einer fortschreitenden Verquellung und Nekrose gegen die äusseren Wandschichten hin kommt, und zwar liessen sich dabei alle Übergänge feststellen. Dass die Geschwürsentstehung aus einer Erosion jedoch an bestimmte Bedingungen geknüpft sind, geht schon aus der Gesetzmässigkeit der Lokalisation hervor. So kommen wahrscheinlich nur Gebiete dafür in Frage, die durch ihre Gefässversorgung besonders dafür disponiert sind. Ausserdem entsprechen sehr ausgedehnten flächenhaften Erosionen nie entsprechend grosse Ulcera.

Geht eine Erosion in ein Geschwür über, so verfallen zunächst die oberen Schichten der Muscularis mucosae der Nekrose. Das zusammengesinterte und nekrotische Epithel ist in diesem Stadium oft noch am Geschwürsgrund erkennbar. Die Nekrose schreitet dann nach unten hin fort, erfasst die Tunica propria mit ihren Gefässen, wobei es sehr oft zu Arrosionsblutungen kommt und macht meist an äusseren Muskelschichten Halt (Abb. 1). Doch erscheinen diese in den meisten Fällen auch etwas aufgelockert, und die einzelnen Fasern sind von Vakuolen durchsetzt. Die Serosa kann schon früh schwielig verdickt sein und bietet den letzten Halt, falls auch die Muscularis propria von der Nekrose ergriffen wird. Meist ist das frische Geschwürsgebiet von zahlreichen, polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt, und in den Randgebieten setzt eine leichte Zellvermehrung im Stroma ein. In vielen Fällen sind die entzündlichen Reaktionen recht spärlich. Nur in wenigen Fällen gelangten ausgesprochen chronische Ulcera zur Beobachtung, gekennzeichnet durch starke Schwielenbildung, reichlich Granulationsgewebe und fortschreitende, fibrinoide Nekrose (Abb. 2).

Frische Geschwüre konnten wie die Erosionen zu jeder Zeit der Versuche beobachtet werden, jedoch sehr selten vor zwei Wochen nach Versuchsbeginn. In einem Fall trat am 7. Tag eine Perforation ein. Typische callöse Ulcera mit allen Zeichen der Chronizität traten in der Regel nicht vor vier Wochen Histaminbehandlung auf. *Merkel* beschreibt solche schon nach drei Wochen Versuchsdauer. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang ein Fall aus unserem Versuchsmaterial: Bei der Laparatomie nach 48 Tagen Histaminbehandlung werden zahlreiche kleine Serosaschwielen auf Vorder-

und Rückseite des Magens festgestellt. Grosse Kurvatur völlig intakt. Anschliessend 12 Tage Behandlung mit Histamin und «Robuden». Bei der Sektion findet sich ausser den erwähnten Knötchen eine dicke Schwielenbildung mit ausgedehnten Verwachsungen im Bereich der grossen Kurvatur, der auf der Innenseite ein tiefes, becherförmiges callöses Ulcus entspricht, während die anderen Ulcera, die alle nur die Muscularis mucosae durchbrochen hatten, sich in Heilung befanden. Das callöse Ulcus muss also innert zwölf Tagen entstanden sein. Dieses Beispiel zeigt, dass die Begriffe «acutes» und «chronisches» Geschwür der menschlichen Pathologie nicht ohne weiteres auf das experimentelle Histaminulcus beim pflanzenfressenden Meerschweinchen übertragen werden können. Es können Geschwüre über längere Zeit bestehen ohne bedeutende Bindegewebsreaktion und ohne ausgesprochen progressive Nekrose.

Die Schleimhautränder sind meist stark überhängend, die Drüsen-schläuche der Umgebung zeigen oft kleinere oder grössere cystische Erweiterungen. An der Oberfläche der Nekrose sind gelegentlich Bakterienrasen feststellbar. In einzelnen Fällen der chronischen Ulcera zeigt sich ein deutlich schräger Verlauf der Geschwürsachse, was ja auch typisch ist für das menschliche Ulcus.

In jedem Stadium kann die Geschwürsbildung stillstehen und in ein Reparationsstadium übergehen. Meist wird dann die Nekrose durch von unten und seitlich her einstrahlendes Granulationsgewebe organisiert. Vom Geschwürsrand her schiebt sich eine Schicht flachen oder kubischen Deckepithels über die Nekrose und überspannt oft den ganzen Defekt, bevor es zur vollständigen Auflösung der Nekrose gekommen ist (Abb. 3a und b, Abb. 4). Sind die nekrotischen Massen durch Bindegewebe ersetzt, so schickt das Epithel sich an, einfache Drüsen-schläuche zu bilden, die sich immer weiter in die Tiefe senken. Das Epithel bleibt zunächst noch undifferenziert (Abb. 5). Das ganze Geschwürsgebiet wird noch lange von lockeren Rundzelleninfiltraten durchsetzt. Die zerstörten Muskelschichten können nur durch Bindegewebe ersetzt werden, so ist auch nach der Heilung die Tiefe des Defektes noch immer erkennbar (Abb. 6). Die Schleimhaut bildet in diesen Fällen meist eine becherförmige Vertiefung. In vielen Fällen stülpt sie sich sackförmig durch einen schmalen Spalt in der Muscularis mucosae in die Submucosa vor. Es ist anzunehmen, dass es sich hier um besonders akut-verlaufende und rasch wieder heilende Geschwüre handelt, ohne dass es zu einer beträchtlicheren bindegewebige Reaktion kommen konnte. Meist finden sich in der Umgebung solcher Stellen dichte Rundzelleninfiltrate.

Diese Heilungsprozesse treten häufig spontan auf. Ihre Beeinflussbarkeit durch «Robuden» veranschaulicht untenstehende Zusammenstellung. In der 2. Hälfte der Tabelle sind auch Erosionen in die Zusammenstellung hineingenommen worden.

	ohne Erosionen	einschliesslich Erosionen
mit «Robuden» behandelt	20	34
geheilt oder in Heilung	15	26
nicht geheilt	5	8
unbehandelt	28	47
geheilt oder in Heilung	17	21
nicht geheilt	11	26

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass sich immerhin ein gewisser «Robuden»-Effekt geltend macht, jedoch sind die Unterschiede doch etwas gering und die Zahlen zu klein, um daraus schon bindende Schlüsse ziehen zu dürfen.

In der 2. Hälfte der Tabelle tritt eine «Robuden»-Wirkung etwas deutlicher zutage, doch sei nochmals darauf hingewiesen, dass das Auftreten und Verschwinden von Erosionen kaum einer zuverlässigen Kontrolle zugänglich ist.

Erwähnt sei noch, dass in diesen Zusammenstellungen der Übersicht wegen nur diejenigen Ulcera angeführt sind, die bei der Laparatomie schon festgestellt wurden, oder, falls nicht laparotomiert wurde, die fortgeschrittenste Defektbildung. Wie schon erwähnt, traten die Geschwüre öfters in der Mehrzahl auf, oder es bildeten sich nach der Operation neue, die sich ihrerseits auch bereits wieder in Heilung befinden konnten. Interessant ist die Tatsache, dass beim Auftreten mehrerer Geschwüre dieselben beim gleichen Tier meist ähnlichen Charakter zeigen. Sie können wohl verschieden tief sein, zeigen jedoch oft die gleiche Tendenz zum Fortschreiten oder zur Heilung, gleich starke Reaktionen des Bindegewebes, die gleiche Art der Entzündung. Es scheinen somit auch hier individuelle Unterschiede eine grosse Rolle zu spielen.

Es war auch die Frage von Interesse, ob anderes Verhalten im Heilungstypus oder in der Zusammensetzung der Schleimhauetelemente unter der Behandlung zutage tritt. Es konnten keinerlei Unterschiede festgestellt werden. In 11 Fällen fand sich eine deutliche Häufung der Kernteilungsfiguren in den Epithelien der Geschwürsränder, 7 dieser Fälle standen unter «Robuden»-Behandlung. Es handelt sich jedoch fast durchwegs um Ulcera im Stadium der beginnenden Heilung, und es ist selbstverständlich, dass in diesem Augenblick die Zellteilung eine grössere Aktivität entfalten muss.

Zusammenfassung

Es werden Versuche beschrieben zur Erzeugung von peptischen Magengeschwüren mit Histamin bei Meerschweinchen.

Es wird dabei der Arbeit von *Merkel* über gleiche Versuche gefolgt und im Gegensatz dazu festgestellt:

1. Es konnten in ca. 64 % peptische Veränderungen (= 81 pos. Tiere) gefunden werden, von denen 33 Fälle nur Erosionen darstellen. In 8 Fällen konnten typische chronische Ulcera erzielt werden.
2. Bei vielen Tieren traten Spontanheilungen unter Narbenbildung auf.
3. Typische Infarktbildungen konnten nicht beobachtet werden, vielmehr das Bild der fortschreitenden schichtweisen Nekrotisierung.

Des weitem wird die Frage geprüft, ob das experimentelle Histaminulcus sich eignet zu therapeutischen Versuchen. Entsprechend den auf Seite 5 aufgestellten Forderungen ist zu sagen, dass bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung

1. viele Spontanheilungen auftreten trotz Fortdauer des Ulcusreizes.
2. dass sie experimentell erzeugten, geschwürigen Magenveränderungen des rein pflanzenfressenden Meerschweinchens nicht ohne weiteres dem menschlichen Ulcus gleichgesetzt werden können und dass sie sich besonders in ihrer Lokalisation wie auch in ihrem Verhalten von diesem unterscheiden.
3. die Ausbeute an positiven Befunden (excl. Erosionen) relativ gering ist.

Gleichzeitig wird die therapeutische Beeinflussbarkeit des Histaminulcus mit «Robuden» geprüft und dabei gefunden, dass zwar die Zahl der geheilten oder in Heilung begriffenen Ulcera unter den behandelten Tieren grösser ist als unter den unbehandelten, dass jedoch die vielen Spontanheilungen eine Deutung der Befunde sehr erschweren und nicht ohne weiteres bindende Schlüsse zulassen. Warum die Ergebnisse dieser Versuche bei gleicher Versuchsanordnung so stark von den viel besseren Resultaten der früheren Experimente von *Roulet* abweichen, könnte allenfalls erst durch weitere Versuchsreihen geklärt werden.



Abb. 1 Meerschweinchen Nr. 100. 15 Tage Histamin. Exitus im Schock. Nicht mehr ganz frisches Ulcus mit deutlicher Schichtung des Geschwürgrundes: leukocytaire Exsudatschicht, fibrinoide Nekrose, wenig Granulationsgewebe, sehr geringe bindegewebige Reaktion.



Abb. 2 Meerschweinchen Nr. 220. 49 Tage Histamin. Tod durch Nackenschlag. Chronisches Ulcus mit fortschreitender fibrinoider Nekrose. Zerstörung aller Wandschichten. Dicke Schwielenbildung der Serosa.

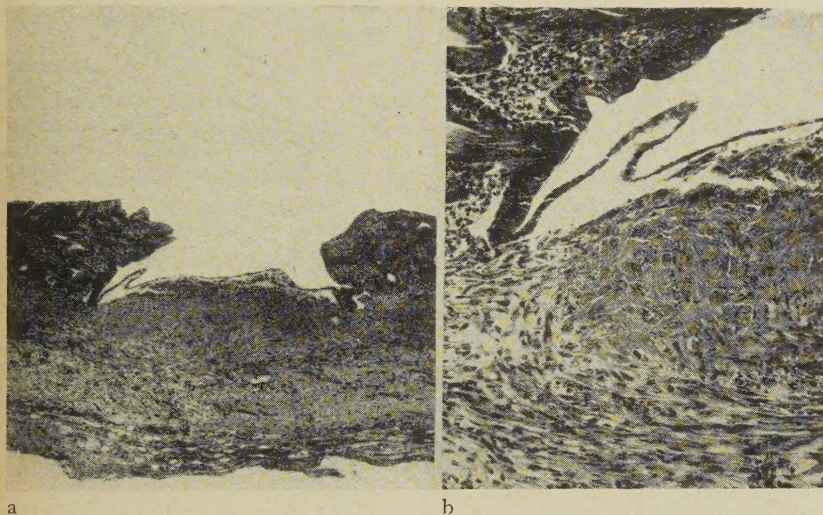


Abb. 3 a' und b Meerschweinchen Nr. 169. 35 Tage Histamin, 15 Tage Histamin und «Robuden». Tod durch Nackenschlag. Chronisches Ulcus in Heilung. Die Nekrose wird durch einschichtiges Deckepithel überzogen und von unten her durch einwachsendes Granulationsgewebe organisiert.

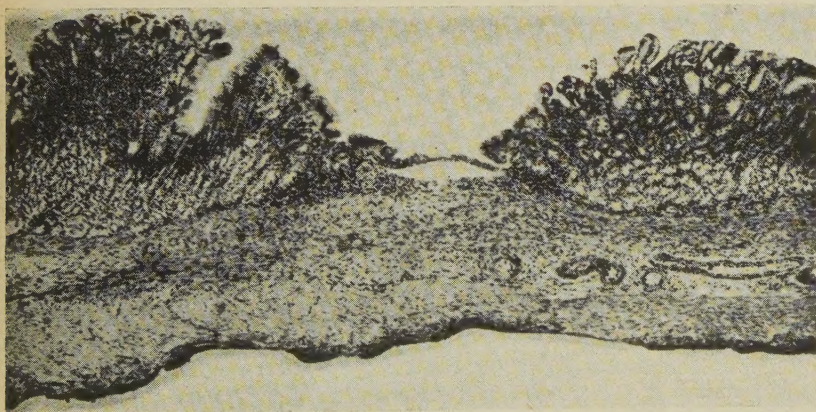


Abb. 4 Meerschweinchen Nr. 150. 56 Tage Histamin. Tod durch Nackenschlag. Frisch geheiltes Ulcus. Der Defekt ist durch Bindegewebe ersetzt und wird von einer Schicht kubischen Epithels überdeckt. Muscularis mucosae vollständig zerstört, muscularis propria von Bindegewebe durchsetzt.



Abb. 5 Meerschweinchen Nr. 143. 36 Tage Histamin, 24 Tage Histamin und «Robuden». Geheiltes Geschwür. Muscularis mucosae durchbrochen. Defekt ersetzt durch wenig differenzierte Schleimhaut mit cystischer Erweiterung einer Krypte.

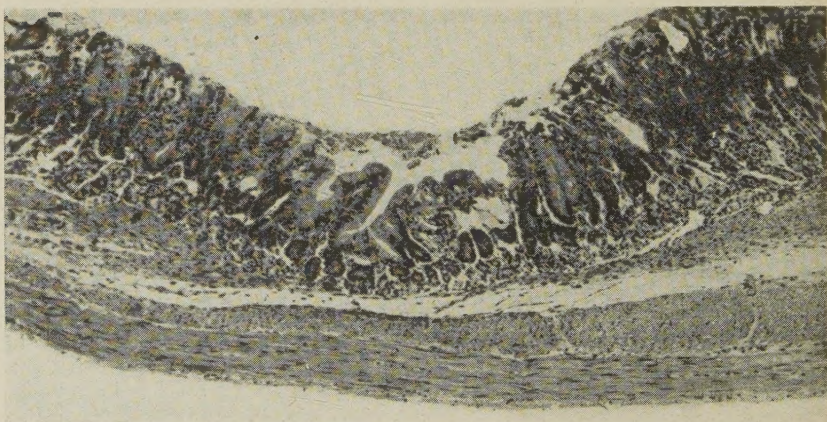


Abb. 6 Meerschweinchen Nr. 151. 37 Tage Histamin. 18 Tage Histamin und «Robuden». Tod durch Nackenschlag. Vollständig ausgeheiltes Geschwür. Der Defekt, der bis auf die Muscularis propria ging, ist ausgefüllt von normal gebauter Schleimhaut.

Literaturverzeichnis

Büchner und Schneider, Klin. Wschr. 522, 1931 (Ver. Ber.). — *Büchner, Siebert und Malloy*, Ziegl. Beitr. 81, 390 (1928). — *Bürkle de la Camp*, Dtsch. Z. Chir. 220, 31 (1929). — *Crane, Lindsay und Dailey*, The Amer. Journal of Digestive Diseases Vol. 14, 2 (1947). — *Dale und Laidlow*, Journal of Physiol. 41, 318 (1910). — *Gottschlich*, Ziegl. Beitr. 84, 632 (1930). — *Honda*, Virch. Arch. 266, 549 (1927). — *Imperatori*, Arch. Ital. Chir. 43, 347 (1936). — *Langenskiöld*, Skand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig) 31, 1 (1914). — *Matthes*, Ziegl. Beitr. 13, 309 (1893). — *Merkel*, Ziegl. Beitr. 106, 207 (1942). — *Merkel*, Frankf. Zschr. Pathol. Bd. 58, 3, 285 (1944). *Matsueda*, Klin. Wschr. 2265 (1931). — *Overgaard*, Act. med. scand. 76, 273 (1931) u. 81, 429 (1934). — *Penkert*, Ziegl. Beitr. 105, 453 (1941). — *Roulet*, Schweiz. med. Wschr. 41 (1945). — *Silbermann*, Zbl. Chir. 2385 (1927). — *Suda*, Virch. Arch. 251, 56 (1924). — *Vallery-Radot, Halpern und Martin*, La Presse Médicale. 17, 185 (1947).

